

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1943

N°

THÈSE

247

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Charles Robert BERNHARD

Né le 2 Février 1913 à Haiduong (Tonkin)

Présentée et soutenue publiquement le 1943

**Contribution à l'étude de l'influence
de l'eau et du bicarbonate de soude
sur la concentration
du salicylate de soude dans le sang**

Président : BÉNARD, Professeur

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE
A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince - Paris VI°

1943

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **BERNHARD.**

Prénoms : **Charles Robert.**

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

BERNHARD (Charles Robert). —
Contribution à l'étude de l'influence
de l'eau et du bicarbonate de soude
sur la concentration du salicylate de
soude dans le sang. — Ed. A. Lapied,
1943. In-8° r., 58 p. *Paris*

(Thèse de Méd. (Et.), Paris, 1943,
N°)

BERNHARD (Charles Robert). —
Contribution à l'étude de l'influence
de l'eau et du bicarbonate de soude
sur la concentration du salicylate de
soude dans le sang. — Ed. A. Lapied,
1943. In-8° r., 58 p. *Paris*

(Thèse de Méd. (Et.), Paris, 1943,
N°)

BERNHARD (Charles Robert). —
Contribution à l'étude de l'influence
de l'eau et du bicarbonate de soude
sur la concentration du salicylate de
soude dans le sang. — Ed. A. Lapied,
1943. In-8° r., 58 p. *Paris*

(Thèse de Méd. (Et.), Paris, 1943,
N°)

BERNHARD (Charles Robert). —
Contribution à l'étude de l'influence
de l'eau et du bicarbonate de soude
sur la concentration du salicylate de
soude dans le sang. — Ed. A. Lapied,
1943. In-8° r., 58 p. *Paris*

(Thèse de Méd. (Et.), Paris, 1943,
N°)

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : BERNHARD

Prénoms : CHS

Date de la soumission :

Nom :

Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1943

No

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Charles Robert BERNHARD

Né le 2 Février 1913 à Haiduong (Tonkin)

Présentée et soutenue publiquement le 1943

Contribution à l'étude de l'influence
de l'eau et du bicarbonate de soude
sur la concentration
du salicylate de soude dans le sang

Président : BÉNARD, Professeur

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince - Paris VI^e

1943

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	N...
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	PASTEUR-VALLERY-
	RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance	HARVIER.
Clinique des maladies des enfants	CATHALA.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	ROBERT DEBRE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GUILLAIN.
Clinique des maladies du système nerveux	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies infectieuses	GOUGEROT.
	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	MONDOR.
	GOSSET.
	CADENAT.
Clinique ophtalmologique	QUENU
Clinique urologique	VELTER.
	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	PORTES.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	BROCO.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
	DOGNON.
	GIROUD.
	HAZARD.
	JAYLE
Professeurs sans chaire	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	SANNIE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BONNET Bactériologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROUET Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CACHERA Pathologie médicale.
 CORDIER Anatomie.
 COSTE Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE Anatomie pathologique.
 DELAY Pathologie médicale.
 DEGRETZ (H.) .. Physique.
 DESOILLE Médecine légale.
 DIGONNET Obstétrique.
 DOGNON Physique.
 FEVRE Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GARCIN Pathologie médicale.
 M^{me} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pathologique.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.

MM.

HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LENEGRE Pathologie médicale.
 M^{me} J. LEVY... Pharmacologie.
 MARCHAL Pathologie médicale.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU Obstétrique.
 TURPIN Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.
 HUGUENIN ... Anatomie Pathologique.

MM.

LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PIEDELIEVRE.. Médecine légale.
 VAUDESCAL ... Obstétrique.

**IV. — AGREGES CHARGES DE COURS
DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent**

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale
BRULE		GATELLIER ...	
CHABROL		de GAUDART	
CHEVALLIER...		d'ALLAINES..	
LAROCHE (G.)..		MOULONGUET..	
LIAN		MOURE	
MOREAU			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA FRANCE

ma Patrie.

A mon Frère

Jean-Daniel BERNHARD

*Sergent-Chef de réserve   tué à l'ennemi le
13 juin 1940 à la tête de sa section.*

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MA SŒUR

A MON BEAU-FRÈRE

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

A Monsieur le Professeur BENARD

qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance pour les conseils qu'il a bien voulu nous prodiguer à l'occasion de ce travail.

A Monsieur le Docteur F.-P. MERKLEN
Médecin des Hôpitaux de Paris

*qui fut toujours pour nous un guide bienveillant,
Qu'il trouve ici l'expression de notre peine et de
notre sympathie dans son épreuve momentanée.*

A nos Maîtres dans les Hôpitaux :

MM. Professeur MOURE.

Professeur FIESSINGER.

Docteur TIXIER.

qui nous ont appris à travailler.

Professeur BEZANÇON.

MM. Professeur ECALLE.

Professeur GUILLAIN.

Professeur LAIGNEL-LAVASTINE.

Professeur LEMAITRE.

Professeur LEMIERRE.

Docteur SEZARY.

I LE PRODUIT (1)

Ce sont les propriétés thérapeutiques de l'écorce de saule qui ont conduit à la découverte de l'acide salicylique. L'écorce de saule fut utilisée depuis GALIEN contre les fièvres (XVII^e siècle).

Le français LEROUX, en 1827, en retire la salicine, un glucoside : $C^{13} H^{18} O^7$, synthétisée en 1836 par PAGENSTECKER de Berne, qui découvrit ensuite l'hydrure de salicyl ou aldéhyde salicylique : $C^6 H^4 \overset{O}{\overset{H}{\text{HO}}} CHO$.

L'acide salicylique et ses sels sont découverts en 1838 par PIRIA de Pavie dans le laboratoire de DUMAS.

Ce n'est qu'en 1876 que STRICKER employa l'acide salicylique en thérapeutique dans le R. A. A. avec de bons effets, mais il était mal supporté. Aussi, Germain SÉE, l'année suivante, proposait le salicylate de soude qui est donné à l'heure actuelle dans le monde entier contre cette maladie; on l'utilise aussi dans la chorée, et secondairement dans différentes maladies nerveuses d'allure infectieuse et en particulier la sclérose en plaques, l'encéphalite épidémique, et aussi comme sclérosant.

Effets thérapeutiques et accidents d'intolérance.

Dès le début, les effets thérapeutiques du salicylate dans la maladie de Bouillaud furent si constants et si

(1) On peut consulter, au sujet du produit, la thèse très documentée de Raffin, Paris 1940, qui nous a été très précieuse pour la conduite de notre travail.

impressionnants qu'ils lui valurent le titre de médicament spécifique. Il va sans dire que ce terme est abusif, car le salicylate agit comme fébrifuge dans de nombreuses affections, mais nulle part d'une façon aussi nette ; à tel point qu'il est couramment employé comme traitement d'épreuve pour fixer un diagnostic hésitant (2).

Dès le début aussi, on eut de nombreux accidents attribués à juste titre aux impuretés des produits employés. Aujourd'hui et depuis longtemps on utilise des produits rigoureusement purs, et cependant certains accidents ont persistés, dus au traitement salicylé.

Il est incontestable que le salicylate de soude est un poison. Les auteurs (BLANCHIER (3), DELPHAULT (4), SOLLMANN (5), sont d'accord pour fixer la dose toxique entre 6 gr. 50 et 1 gr. par kilogramme de poids.

Nous avons nous-mêmes injecté à un chien adulte de 12 kg. chloralosé : 2 gr. de salicylate de soude d'emblée, puis 0,50 gr. par minute jusqu'à ce que mort s'en suive. Le chien qui était en expérience depuis 10 heures avait un cœur irrégulier et rapide, mais l'injection de salicylate provoqua un ralentissement du cœur avec renforcement et régularisation des systoles ; puis apparurent des extrasystoles avec environ 7 gr. de produit ; enfin la mort avec 8 gr. 50 par arrêt pur et simple du cœur sans autres signes. La respiration, qui était restée calme et régulière pendant toute l'expérience, continua au même rythme après l'arrêt du cœur ; au début tout aussi ample, elle alla en diminuant d'amplitude pour s'arrêter 45 seconde environ après l'arrêt du cœur.

(2) Il est en tout cas certainement plus spécifique que le traitement antisypilitique.

(3) Thèse de Médecine de Paris 1879.

(4) C. R. Soc. Biol. 1936, p. 1.012.

(5) Manual of Pharmacology 4^e édit. 1932, page 625.

Nous ne pouvons tirer comme conclusion de cette expérience unique que le fait de la syncope cardiaque sans dyspnée.

Les signes d'intoxication les plus fréquents sont : bourdonnements d'oreilles, surdité, vertiges, céphalées. Moins fréquents sont les vomissements. On a signalé en outre : épitaxis, pouls lent, albuminurie, hématurie, hémorragies rétinienne, urticaire. Le délire salicylé, accident plus sérieux, ne doit pas être confondu avec le rhumatisme cérébral ; il cède à la suppression du médicament, comme l'ont vu dans un cas HALBRON, BENARD et MERKLEN (6). Tous ces incidents du traitement salicylé peuvent apparaître isolément ou s'accompagnant. Tous sont des signes d'intolérance ou de début d'intoxication.

Il faut mettre à part les vomissements dus à une intolérance gastrique pure, résultant de l'action irritante bien connue de l'acide salicylique mis en liberté dans l'estomac par l'acide chlorhydrique. Ils cèdent d'ailleurs à l'adjonction de bicarbonate de soude, ou au changement de voie d'administration, sans faire varier la dose.

Enfin, une complication particulièrement grave du traitement salicylé doit être séparée des incidents d'intolérance signalés plus haut : l'acidose salicylée, phénomène bien différent, comme l'ont fait ressortir BÉNARD et MERKLEN (loc. cit.).

(6) Bull. Soc. Méd. Hôp. de Paris. Séance du 9-12-32.

L'ACIDOSE SALICYLEE

Son histoire.

Un médecin Anglais, LEES (7), en 1904, en distingue pour la première fois les manifestations. A sa suite, LANGMEAD (8), publie le premier travail d'ensemble sur la question ; il eut un grand retentissement. Il n'y a pas grand chose à y ajouter, sinon les résultats donnés par les procédés modernes d'investigation, qui ne font d'ailleurs que confirmer la façon de voir de l'auteur et de LEES.

L'acidose salicylée est un accident heureusement rare et il faut attendre 1932 pour en voir de nouvelles publications ; la première, en France par HALBRON, BÉNARD et MERKLEN (9) (observation recueillie dans le service de Monsieur HALBRON en été 1930). A partir de ce moment les observations se multiplient en France et à l'étranger, et nous avons pu en relever plus de 30, toutes réparties dans ces dix dernières années.

Il nous semble que l'acidose salicylée fut probablement souvent prise pour du rhumatisme cérébral, voire

(7) Cité par Langmead.

(8) Langmead : Salicylate poisoning in children. The Lancet 1906 (t. I. — p. 1.822).

(9) Halbron, Bénard et Merklen (loc. cit.).

même pour une défaillance cardiaque, à cause de la dyspnée, comme ce fut le cas dans deux des observations de FLEURY (10).

Cependant depuis longtemps on connaissait l'intoxication par le salicylate de méthyl, qui donne assez régulièrement des phénomènes d'acidocétose ; un certain nombre de cas en ont été publiés, en France et à l'étranger (11).

Les théories.

L'importance du phénomène suscita l'élaboration de plusieurs hypothèses et de nombreux commentaires ; certains vont mêmes jusqu'à discuter l'acidose salicylée dans son existence.

SCOTT, THOBURN et HANZLIK (12) la mettent en doute, et POUMAILLOUX dans son article sur le R. A. A. de l'Encyclopédie Médico-chirurgicale la confond avec le délire salicylé.

DANIELOPOLU nie l'acidocétose pour ne retenir que l'acidose pure qui serait responsable de tous les accidents dus au salicylate et énoncés au chapitre précédent. L'acidose serait l'effet direct et constant du salicylate de soude sur l'organisme. Cet auteur aurait vu (13) sur neuf sujets soumis à des traitements salicylés moyennement intenses

(10) Fleury : trois cas d'acidocétose salicytée, dont un mortel, rapportés à la Soc. de Pédiatrie le 16 Juin 1942.

(11) Olmsted et Aldrich J. A. M. A. 5-5-1928, p. 1.438.

Dodd, Minot et Aréna, Am. J. Dis. Child. 1937, p. 1.435 à 46.

(12) Scott (R. W.), Thoburn (T. W.), et Hanzlik (P. J.), Salicylate in the blood and joint fluid in individual receiving bulk therapeutic doses of the drug, J. of. Pharm. and Exper. therapia (t. IX - 1917, p. 217).

(13) Danielepolu. Presse Médicale du 10-6-31.

ne dépassant pas 10 grammes, sans alcalins, la réserve alcaline baisser de façon constante, ainsi que les pH urinaires et sanguins, sans signes de cétose. Ces constatations n'ont été confirmées par aucun des auteurs qui ont repris ces travaux ; nous ne citerons que l'expérience de BÉNARD et MERKLEN (14) sur des malades non rhumatisants, et les travaux de LUTENBACHER (15) sur des rhumatisants, desquels il ressort qu'en dehors des cas d'acidocétose nets et contrôlés, la réserve alcaline et le pH sanguin ne sont pas modifiés, ou si peu qu'on ne peut pas en tenir compte.

D'autres avec LUTEMFACHER pensent que l'ion salicylé mis en liberté dans les liquides de l'organisme est responsable de l'acidose ; or nous savons que l'acide salicylique déplace le gaz carbonique des bicarbonates (16) et ceux-ci sont contenus dans le sang en bien plus grande quantité que l'acide salicylique (environ dix fois plus moléculairement avec les doses considérées).

D'ailleurs l'acidocétose nous apparaît aujourd'hui comme un syndrome général, traduisant un trouble du métabolisme des matières nutritives et survenant dans de nombreuses circonstances, à la suite d'intoxications variées, tant endogènes qu'exogènes, et dont l'acétonémie ne serait qu'un degré. Ainsi : l'acétonémie de l'enfance accentuée par tous les états pathologiques intercurrents, l'acétonémie de l'appendicé (17) et l'acétonémie post opéra-

(14) Bénard et Merklen. Soc. Biol. (t. CVII, p. 973).

(15) Lutembacher : Revue du Rhumatisme, 1937, p. 1.074.

(16) Nous nous sommes servis un temps de $\text{CO}^2 \text{NaH}$ pour extraire l'acide salicylique de l'éther dans notre technique de dosage de la salicylurie (voir plus loin) et si nous avons finalement adopté NaOH , c'est pour ne pas être gêné par le dégagement de CO^2 qui fait perdre du temps.

(17) Herding : Bull. Méd. 1^{er} mars 1943, p. 65.

toire, l'acidocétose au cours de certains états infectieux en particulier de la grippe (18) ; l'acidocétose du diabète, même, apparaissait avant l'ère insulinique comme une complication du traitement par carence en sucre, et le coma ne survenait que provoqué par une cause; le diabétique qui se sucrail mourait d'autre chose, mais pas d'acidose. *En fait, d'acidocétose grave, on ne peut se rendre compte qu'en analysant les urines.*
xiations par des produits qui, normalement, sont bien supportés: le véronal (19), les sulfamides (3 cas rapportés par TIXIER (20). Enfin ce qui nous confirme dans cette opinion, c'est l'efficacité de l'insulino-glyco-thérapie dans les acidoses salicylées (HERRERA RAMOS (21); de GENNES, D. MAHOUDEAU et M. LAUDAT (22), sans suspension du traitement salicylé ni association d'aucun alcalin, aussi bien que dans les états acétonémique chirurgicaux et médicaux (HERDING (23) dit n'avoir jamais vu d'échec), et que dans l'acidose diabétique (24).

Quels en sont les facteurs étiologiques ? L'âge, le sexe, la dose, la durée du traitement, la constipation, les insuffisances organiques : hépatiques, pancréatiques, rénales, etc..., ont été ^{ici} provoqués; aucun ne fut retenu.

Récemment HUREZ (25) émit une nouvelle hypothèse:

(18) I. Gavrila. C. R. Soc. Biol. t. XCVII p. 1.015.

(19) Herding (loc. cit.).

(20) Tixier, Soc. de Ped. le 21-4-42.

(21) Herrera Ramos. La Toxicosis Salicilica. Thèse d'agrégation de Montévidéo, 1937.

(22) De Gennes, D. Mahoudeau et M. Laudat. Soc. Méd. des Hôp. 30 oct. 1942.

(23) Herding (loc. cit.).

(24) Violle rapporte que des auteurs allemands du siècle dernier avaient prétendu guérir des acidoses diabétiques avec des doses de 100 et 200 grammes de bicarbonate de soude, ce qui serait une analogie de plus entre les acidoses salicylée et diabétique ; en effet, la différence de doses de bicarbonate peut s'expliquer par la suppression de l'agent toxique dans le premier cas. Thèse de Paris 1909-1910.

(25) Hurez. Soc. Ped. 21-4-42.

ayant été frappé par la ressemblance des lésions anatomiques d'un cas mortel qu'il observa avec celles des victimes du syndrome malin de REILLY et MARQUEZY, crut pouvoir faire intervenir ce dernier dans l'étiologie de l'acidose salicylée. Mais l'habituelle régression de ces accidents sous l'influence de la simple médication alcaline s'oppose à cette notion. Il semble bien que ces lésions congestives, qui d'ailleurs ont déjà été remarquées par d'autres auteurs, soient l'effet des accidents et non la cause. (Nous rappelons l'analogie avec les congestions viscérales observées chez les asphyxiés, que BALTHAZARD après Mosso attribue à la paralysie du pneumogestrique (26).

Finalement on se rabat sur une « susceptibilité particulière » ou « prédisposition individuelle » pour cacher l'ignorance de la cause exacte. En effet, ces accidents sont indépendants de la dose ; il faut évidemment qu'il y ait du salicylate pour les provoquer, mais on les voit apparaître avec des doses relativement faibles par rapport à ce que peuvent supporter certains malades, même en l'absence d'alcalins. Notons encore un point, ces accidents surviennent brusquement, soit dès le début du traitement, soit à l'occasion d'une augmentation de la dose, soit encore — chose curieuse — brusquement au cours d'un traitement jusque là bien supporté, sans changement de dose ni de méthodes, sans raison apparente. Le coma met en général 2 ou 3 jours à s'installer, mais jamais on ne voit l'acidose ni la cétose s'installer lentement pour aboutir au coma.

(26) Balthazard. Méd. Légale. 5^e édit. Baillière et Fils 1935, p. 209,

Son traitement.

Quant à son traitement, il est préventif et curatif.

Préventivement, il est classique aujourd'hui de joindre une dose double de bicarbonate de soude à la dose de salicylate, associée à un régime anticétogène (27). Mais nous rappelons que cette méthode ne met pas à l'abri de l'acidose ; il en fut ainsi dans les 4 premiers cas de LANGMEAD (28) ; de même dans le cas de PAISSEAU, FRIEDMANN et VAILLE (29). Il n'en est pas moins vrai que certains cas d'acidose salicylée guéris ont supporté ensuite un traitement identique ou supérieur grâce à l'association d'une dose double de bicarbonate (30). L'observation de PAISSEAU (31) à ce sujet est particulièrement intéressante.

Comment expliquer que DANIELOPOLU sur un nombre de cas important, traités avec alcalins, n'ait jamais eu d'accidents d'acidose ? On peut l'expliquer par le hasard, mais nous pensons que les phénomènes d'acidose étant indépendant de la dose de salicylate, cet auteur n'en n'a pas rencontré parce que donnant de fortes doses de salicylate, il donnait des quantités énormes de bicarbonate (jusqu'à 60 grammes par jour) ; tandis qu'avec de plus faibles doses de salicylate, le bicarbonate donné est insuffisant, dans certains cas, même à dose double pour empêcher l'acidose de paraître.

(27) Les Américains préfèrent le Lactate de soude.

(28) Langmead (loc. cit.).

(29) Paisseau, Friedmann et Vaillé. Intoxication mortelle par le salicylate de soude. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 16-7-34, p. 1.201.

(30) C'est à Langmead que nous devons la règle de la double dose de bicarbonate.

(31) Paisseau in Raffin (loc. cit.). Voir aussi les observations de Bénard, Merklen, Fasquelle et de Lemaire dans Roche (thèse de Méd. Paris 1937).

Traitement curatif : classiquement suspension immédiate du médicament, et remplacement par du bicarbonate de soude. Ce traitement doit être précoce, et c'est un fait que, dans tous les cas mortels, l'acidose a été ignorée ou n'a pas été dépistée à son début. Mais, comme nous l'avons déjà signalé, récemment HERRERA RAMOS a montré que l'insuline associée au glucose donne des résultats remarquables sans suspension du traitement salicylé, ni association d'alcalins. MM. de GENNES, MAHOUDEAU et LAUDAT ont vu un cas qui résistait au bicarbonate céder à l'insuline associée au glucose ; et nous considérons l'insuline comme un traitement pathogénique, et le bicarbonate comme un traitement symptomatique de l'acidose salicylée.

Néanmoins, étant donnée l'importance du bicarbonate comme préventif de l'acidocétose salicylée, il serait intéressant de connaître son action sur le salicylate dans l'organisme.

Il était classique (32) que le bicarbonate augmente la rapidité de l'élimination du salicylate, et de ce fait, diminue son activité. Aussi le docteur MERKLEN s'était-il demandé si l'on avait pas avantage à donner moins de salicylate en supprimant le bicarbonate, et ce fut l'origine de ce travail.

(32) Lutembacher (Rhumatisme articulaire aigu et métabolisme des glucide.) Presse Médicale 1941, p. 1.182.
Raffin (loc. cit.).

TECHNIQUES DES DOSAGES

Sur le conseil du docteur MERKLEN nous avons utilisé la méthode de HERRISSEY (33) qui est la plus simple que nous ayons trouvée. Il en existe bien d'autres, en particulier dans la thèse de PARIS (34). Ces méthodes, certainement très précises, sont délicates et longues, et demandent un matériel important. Si la méthode de HERRISSEY, telle qu'elle est décrite, nous convenait, elle offre l'inconvénient pour celui qui n'a qu'un dosage à faire de nécessiter la confection d'une série d'étalons; tandis qu'avec l'importante modification que nous y avons apportée (notre 2^{me} technique) et que nous avons utilisée pour l'urine, cet inconvénient n'existe plus. Or cette technique peut tout aussi bien être employée pour le dosage dans le sérum : en versant une quantité constante de l'éther d'extraction dans une ampoule à décanter de 50 cc. (sans avoir à laver au sulfate de soude anhydre) avec 1 cc. de la solution de soude, et en procédant ensuite comme indiqué dans la technique.

(33) Hérissé, Technique de recherche de l'acide salicylique dans le sérum sanguin et d'une façon générale dans des liquides de l'organisme. C. R. Soc. Biol. 1-7-22, t. II, p. 333.

(34) R. Paris. Contribution à l'étude exper. de la fixation du salicylate de soude. Thèse de Pharm. Marseille 1939.

(35) Il s'agit évidemment de l'erreur relative.

Ces méthodes ont l'avantage d'être extrêmement sensibles, et de permettre de mesurer des concentrations de l'ordre de 1 pour 100.000 avec une précision remarquable pour d'aussi faibles quantités.

Pour notre commodité, nous avons légèrement modifié quelques détails de la méthode de HERRISSEY.

1° Il n'est pas beaucoup plus difficile d'opérer sur 4 cc. comme nous l'avons fait, mais il est plus facile d'obtenir 4 cc. de sérum que 10 cc. (12 cc. de sang au lieu de 30 cc.).

2° Pour respecter les proportions, nous aurions dû mettre 0,2 cc. puis 1,8 cc. d'acide sulfurique à 1/5; mais en agitant à ce moment, une partie de l'éther entrainé en suspension dans la liqueur aqueuse, ce qui nous empêchait de reprendre la quantité voulue d'éther. Or cela ne se produit pas avec 1 cc d'une solution au 1/10, quantité suffisante pour gélifier la masse et déplacer l'acide salicylique en totalité.

3° Nous ne mettons l'eau distillée avec le perchlorure de fer qu'une fois l'éther évaporé, car cette évaporation demande en pratique une nuit, et souvent le lendemain le perchlorure de fer s'est partiellement détruit (il suffit d'ailleurs d'ajouter une trace de perchlorure de fer officinal pour rétablir les échantillons). D'autre part, l'évaporation sur l'eau ne dispense pas du raclage des parois.

Enfin nous avons exposé une technique plus simple mais moins sensible (environ 5 fois moins) et peut-être un peu moins précise(35). Nous l'avons expérimentée mais n'en avons pas la pratique; cependant il nous semble qu'elle puisse faire du dosage du salicylate dans l'urine

(35) Note p. 21

une recherche courante en clinique, les concentrations urinaires étant plus élevées que les concentrations sanguines, et la sensibilité de cette technique étant alors suffisante. Précisons que notre expérience de nos deux premières techniques porte sur quelques 300 dosages et essais.

Voici ces quatre techniques :

1° TECHNIQUE DE HERISSEY

modifiée

Dans un flacon de 50 cc. bouchant au liège, on introduit 4 cc. exactement mesurés de sérum du sang à étudier. On ajoute : 2 cc. d'eau distillée, 1 cc. d'une solution d'acide sulfurique à 1 gr. pour 10 cc., et 15 cc. d'éther sulfurique (36). Puis on agite pendant 1 minute; on laisse reposer 4 à 5 minutes. La partie aqueuse du produit se prend en masse et on sépare alors facilement par simple décantation une quantité fixe d'éther : 11 cc., que l'on verse dans un verre à précipité de 30 cc. On laisse évaporer l'éther ; l'acide salicylique se dépose sur les parois latérales du vase, au-dessus du niveau primitif de l'éther.

On racle toutes les parois avec un petit agitateur (37) On reprend le dépôt par 1 cc. d'eau distillée contenant 0,1 cc. de perchlorure de fer officinal pour 50 cc. (38). On filtre le

(36) On préparera d'avance l'éther et les bouchons de façon à ne pas perdre de temps et à agiter dès que tout est prêt.

(37) Cette opération un peu fastidieuse doit être faite avec soin, et recommencée pour contrôle au moment du lavage.

(38) Cette solution doit être préparée extemporanément.

produit sur un petit filtre sans cendres, sans plis, de 5 cm. de diamètre, et l'on recueille le filtrat dans un tube à essai de 1 cm. de diamètre (39). On lave le verre à précipité, ainsi que le filtre, avec 0,3 cc. d'eau distillée, une fois seulement (40).

On obtient un liquide plus ou moins violet, selon la concentration du salicylate de soude dans le sérum.

En répétant la même opération avec des sérums exempts de salicylate auxquels on aura ajouté 2 cc. d'une solution de salicylate de soude de concentration connue (41), on obtiendra des échantillons étalons qui permettront de mesurer la concentration de salicylate inconnue par simple comparaison des couleurs.

Si l'on veut réaliser une échelle d'étalons pour de nombreux dosages, on utilisera des concentrations croissantes selon une progression géométrique, la comparaison des intensités de couleur donnant en effet une erreur relative constante : par exemple, on pourra utiliser une échelle où chaque échantillon sera supérieur de $1/5$ à l'échantillon précédent. Ce chiffre pourra varier suivant la précision recherchée. Il ne faut pourtant pas espérer par cette méthode une précision dépassant beaucoup $1/20$, — précision d'ailleurs amplement suffisante en biologie.

Cette méthode très sensible est valable pour des concentrations variant entre 0,005 et 0,30 à 0,40 0/00 au ma-

(39) Ici, l'utilisation de tubes calibrés donnerait des résultats plus précis.

(40) Il faut soulever le filtre de l'entonnoir avant d'y verser le liquide de lavage, de façon à faire couler la dernière goutte qu'il retient ; de même après le lavage, avant de retirer l'entonnoir, on soulèvera le filtre et, en soufflant dans l'entonnoir, on recueillera les dernières gouttes du liquide.

(41) Pour obtenir un échantillon correspondant à x 0/00 de salicylate dans le sérum, on met 2 cc. d'une solution à $2 \times 0/00$. |

ximum, marge en général suffisante. Pour mesurer des concentrations plus élevées on serait obligé de porter à 2 ou 3 cc. le volume de la solution avec laquelle on reprend le résidu d'évaporation. En effet, on ne pourrait comparer par transparence des liquides aussi teintés; de plus il se forme un précipité du produit violet qui n'est pas très soluble mais qui se dissout en étendant d'eau distillée.

Parfois, surtout pour les faibles concentrations de l'ordre de 0,01 0/00, on obtiendra un produit jaune; il suffira alors d'acidifier légèrement le produit, car la réaction colorée varie avec le pH : en milieu alcalin le perchlorure de fer précipité; en milieu neutre le mélange a une couleur jaune qui devient violette vers pH 5 ; cette couleur perd de son intensité vers pH 2,5 pour disparaître complètement vers pH 2. On acidifiera donc prudemment (42).

Il est évident que par cette méthode il y a des pertes de produit ; mais d'une part elles sont faibles d'autre part elles ne sont pas un inconvénient si on procède toujours de la même façon, les pertes étant alors les mêmes pour tous les échantillons ; c'est pourquoi il faut qu'il reste un peu d'éther dans le flacon, de façon qu'on puisse en prendre toujours la même quantité ; c'est pour la même raison qu'il faut mettre 2 cc. d'eau distillée dans le sérum étudié, l'éther étant un peu soluble dans l'eau (43).

(42) On pourra utiliser un agitateur effilé à la flamme, trempé dans la solution d'acide sulfurique, avec lequel on agitera le mélange final.

(43) On a ainsi toujours la même quantité de liqueur aqueuse qui dissout la même quantité d'éther.

Si le sérum contient quelques globules rouges, ils colorent l'éther mais ne gênent pas la mesure ; s'il y en a beaucoup, ou si le sang est très laqué, l'agitation mettra une partie ou la totalité de l'éther en suspension dans la liqueur aqueuse (44), et, même par centrifugation on n'arrivera pas toujours à le séparer complètement ; et on sera gêné pour obtenir la totalité des 11 cc. d'éther.

Dans ce cas, pour ne pas perdre l'échantillon, on mesurera la quantité d'éther recueillie, soit x cc., et on corrigera le résultat final en le multipliant par le coefficient

11

—, résultat évidemment moins précis.

x

L'inconvénient de cette méthode est surtout la nécessité du râclage, à l'aide d'un petit agitateur, du reste d'évaporation de l'éther.

Par ailleurs, les échantillons sont instables : les étalons de l'échelle s'éclaircissent peu à peu jusqu'à baisser de moitié en 1 à 2 mois. On pourra les stabiliser en y ajoutant, à l'aide d'un agitateur effilé, un peu de perchlorure de fer officinal ; ce procédé permet aussi de les « rajeunir », ainsi que les échantillons que l'on n'aura pas lus tout de suite.

(44) Il ne s'agit pas là de véritable émulsion, mais d'une espèce de mousse entre les 2 phases.

2° TECHNIQUE PERSONNELLE

Nous l'avons employée pour l'urine.

Dans une ampoule à décanter de 100 cc. on introduit:

10 cc. d'urine, mesurés exactement.

1 cc. d'eau distillée.

5 cc. d'une solution d'acide sulfurique à 1 gr. pour
10 cc. d'eau distillée.

40 cc. d'éther sulfurique.

On agite une minute ; on laisse reposer 2 ou 3 minutes ; on soutire la solution aqueuse sans laisser passer la couche qui la sépare de l'éther ; on agite un peu de nouveau ; il se forme un nouveau dépôt que l'on soutire encore en conservant toujours la couche de séparation. On recueille alors tout le reste dans un grand tube à essai ; on le lave avec un volume fixe (2gr. env.) de sulfate de soude neutre anhydre (45). On sépare par simple décantation ; on verse l'éther dans une ampoule à décanter de 50 cc. On ajoute 2 cc. d'une solution de 1 cc. de lessive de soude pour 20 cc. d'eau distillée. On agite une minute ; on laisse reposer 4 à 5 minutes, et on soutire le liquide aqueux teinté en brun, que l'on recueille complètement dans un tube à essai. On y met une goutte de bromophénol bleu et on acidifie avec une solution d'acide sulfurique de 1 gr. pour 50 cc. jusqu'à virage du vert au jaune.

(45) Il est nécessaire d'avoir toujours la même quantité de produit qui retiendra ainsi toujours la même quantité d'éther ; pour cela, le plus pratique est d'avoir une petite mesure, comme une cuillère à moka par exemple.

Le pH doit être alors entre 4 et 3 (46). On a versé environ 1,8 cc. de la solution acide. Enfin on ajoute une goutte de perchlorure de fer officinal et on obtient une teinte violette intense, parfois un précipité, on dilue alors, de façon à obtenir une teinte pure.

On procède ensuite de même avec de l'urine exempte de salicylate, à laquelle on ajoute, au lieu d'eau distillée, une solution de concentration connue de salicylate de soude (47).

On dilue les deux échantillons obtenus dans des tubes de même calibre (48) de façon à obtenir la même teinte; on mesure les colonnes, et on applique la formule suivante :

soit x la concentration cherchée,
 c la concentration connue,
 h le nombre de centimètres de l'étalon,
 n le nombre de centimètres de l'échantillon inconnu ;

on écrit :

$$\frac{h}{n} = \frac{c}{x}$$

(46) Pratiquement le pH doit être entre 3 et 5 ; il est facile de le vérifier, à l'aide d'une parcelle du papier indicateur universel de Prolabo, qui ne doit pas changer ou peu ; s'il verdissait nettement, ou s'il devenait franchement orangé ou rouge, il faudrait corriger, soit en acidifiant, soit en alcalinisant.

(47) Pour obtenir un échantillon correspondant à une urine contenant x 0/00 de salicylate, il faut employer une solution à $10 x$ 0/00.

(48) Provenant de même fabrication, ou mieux, calibrés de 12 à 15 mm.

d'où :

$$x = c \frac{n}{h} \quad (49)$$

On aura intérêt, pour obtenir une plus grande précision, à utiliser un étalon du même ordre de grandeur que la concentration urinaire cherchée. Si le premier étalon est trop éloigné de l'échantillon, on peut avoir intérêt à en faire un deuxième qui s'en rapprochera, grâce à la mesure qu'aura donnée le premier.

Les concentrations urinaires en clinique sont beaucoup plus variables que les concentrations sanguines, et peuvent varier de 0 à plusieurs grammes par litre. Or cette méthode est sensible et permet de mesurer des concentrations de l'ordre de 0,01 g/100. Ici encore l'erreur relative est constante et il sera inutile de donner des chiffres à 0,01 gr. près lorsqu'il s'agira de grammes. Cette erreur relative est ici de quelques centièmes, et dépend de la précision avec laquelle on compare les teintes.

(49) On peut employer le colorimètre de Bénard, mais il faut toujours au préalable diluer les solutions pour les rendre transparentes si elles sont trop concentrées. On mesure ensuite leurs volumes et on compare leurs teintes au colorimètre.

soit pour l'étalon :

C la concentration

V le volume

N le nombre de mm au colorimètre,

et pour l'échantillon inconnu :

x la concentration

v le volume

n le nombre de mm au colorimètre.

On écrit :

$$\frac{x}{v} n = \frac{C}{V} N$$

d'où :

$$x = C \frac{Nv}{Vn}$$

Ce procédé a l'avantage d'être rapide, simple et de donner un résultat immédiat ; d'autre part il permet de récupérer une partie de l'éther, ce qui n'est pas à dédaigner à l'heure actuelle (il suffit de le laver une ou deux fois avec une solution alcaline avant de l'utiliser à nouveau).

* *
*

3° TECHNIQUES DIRECTES

1° Pour le sang. — Dans un tube à hémolyse A on met 1 cc. de sérum à examiner plus 1 goutte d'une solution au 1/10 de perchlorure de fer officinal.

Dans un tube B = 1 cc. de sérum pur.

Dans une série de tubes C₁, C₂, C₃, etc..., on met 1 cc. d'une solution aqueuse de salicylate de concentration connue et variant d'un tube à l'autre, et 1 goutte de perchlorure de fer. On a constitué ainsi une série de tubes étalons de teintes différentes.

Enfin dans un tube D on met de l'eau.

On placera dans un comparateur :

— d'un côté les tubes A et D l'un derrière l'autre,

— de l'autre côté le tube B derrière lequel on placera successivement les étalons colorés jusqu'à obtenir une couleur comparable à celle du premier côté (méthode classique).

2° Pour les urines. — On prend 10 cc. d'urine dans un vase à précipité. On ajoute 1 goutte de bromophénomol bleu. On acidifie avec une solution d'acide sulfurique à

1 gr. pour 50 cc., contenue dans une burette, jusqu'au virage au jaune. On complète avec de l'eau distillée de façon que l'on ait en tout 12 cc. de liquide. On ajoute V gouttes de perchlorure de fer officinal, on filtre, on met 5 cc. environ du filtrat dans un tube A.

On procède de la même façon avec une urine ne contenant pas de salicylate (ni d'aspirine, etc...) dans un tube B.

Enfin, dans une série de tubes C₁, C₂, C₃, etc..., on met 2 cc. d'eau distillée et 10 cc. de solutions de salicylate de concentrations connues et croissantes, avec du perchlorure de fer (1 goutte d'une solution au 1/10).

On compare comme précédemment au comparateur.

Il va sans dire que tous ces tubes A, B, C, D, devront être de même calibre.

RESULTATS

A) Quelques chiffres.

Nous n'avons trouvé dans la littérature que peu de chiffres de salicylémie et de salicylurie chez l'homme. Nous n'avons rencontré de chiffre de salicylémie, à l'occasion d'observation d'acidose salicylée (0,30 0/00) qu'une seule fois, sans qu'il fut signalé s'il s'agissait là d'une faible ou d'une forte concentration; nous verrons plus loin (p. 49) des chiffres moyens publiés par des Anglo-Saxons situés entre 0,06 0/00 et 0,29 0/00 chez des malades recevant 4 gr. par jour, et voici des chiffres publiés par BERNARD et DANIEL (50).

Tableau I

Temps	Concentration p. 1.000 du Salicylate dans	
	L. C. R.	Sang
1	0	0,29
2	traces	0,374
3	0,029	0,384 321
5	0,032	0,314
6	0,037	0,308
7	0,046	0,266
8	0,052	0,222
9	0,034	0,155
12	0,020	0,100
20	0,010	0,050
24	traces	0,030
26	0	0,030

(50) Bernard et Daniel. Rapports du Salicylate de Soude et de l'iode de Soude dans le sang et dans le liquide cephalo rachidien. C. R. Soc. Biol. 20-1-38, p. 142-176.

Sur l'animal, de nombreux expérimentateurs ont publié des chiffres. Nous citerons ceux de R. PARIS, dont nous verrons plus loin l'intérêt :

Il injecte en une fois par voie intra-veineuse 0,20 grammes de salicylate de soude par kg. de poids à des chiens (soit 12 gr. pour 60 kg.). La formule est la suivante :

Salicylate de soude	10 gr.
Glucose	10 gr.
Eau distillé q. s. p.	100 cc.

Voici les salicylémies 2 heures après :

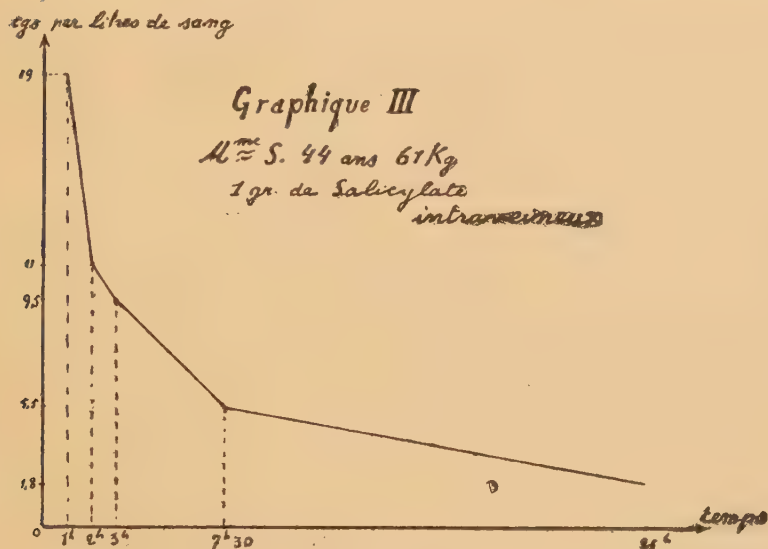
Tableau II

N° des Séries	N°s des chiens dans chaque série							
		Salicylate de Soude	Polysalicylates	Salicylate + eamphosulfonates de Ca et Mg dans du serum salé	Polysalicylates + hyposulfite de Mg et chlorures de Ca et Mg	Salicylate + 1 g par kg de glucose sous forme de serum glucosé à 30 %	Glucose per os puis Salicylate intraveineux	Glucose per os puis camphosulfonates sous cutanés + polysalicylate
		1	2	3	4	5	6	7
	1	0,103	0,33	0,48	0,28	0,27	0,22	0,45
	2	0,46	0,21	0,36	0,68	0,11	0,40	0,60
	3	0,84	0,63	0,37	0,43	0,25	0,51	0,69
	4	0,48	0,30	0,45	0,41	0,39	0,58	0,80
	5	0,46	0,62	0,51	0,51	0,22	0,45	0,54
	6	0,61				0,69		
	7	0,43				0,17		
	8	0,33				0,20		
	9	0,26				0,29		
	10	0,15				0,30		
Moyennes : dans le cœur		0,44	0,42	0,43	0,46	0,29	0,43	0,61
dans le sang		0,089	0,117	0,099	0,14	0,11	0,15	0,16
dans le muscle		0,09	0,132	0,098	0,14	0,13	0,16	0,22

Il nous a paru intéressant de publier quelques concentrations sanguines et urinaires que nous avons rencontrées chez l'homme. Voici par exemple des courbes typiques d'élimination que nous avons établies.

1° Par voie intra-veineuse :

Nous avons injecté à une femme de 44 ans et de 61 kg. (sclérose en plaques), 1 gr. de salicylate.



La chute brutale du début correspond à la diffusion du salicylate dans l'organisme, diffusion qui est devenue à peu près complète entre la 3^e et la 7^e heure, l'angle de la courbe étant plus marqué à cette heure là qu'aux heures précédentes.

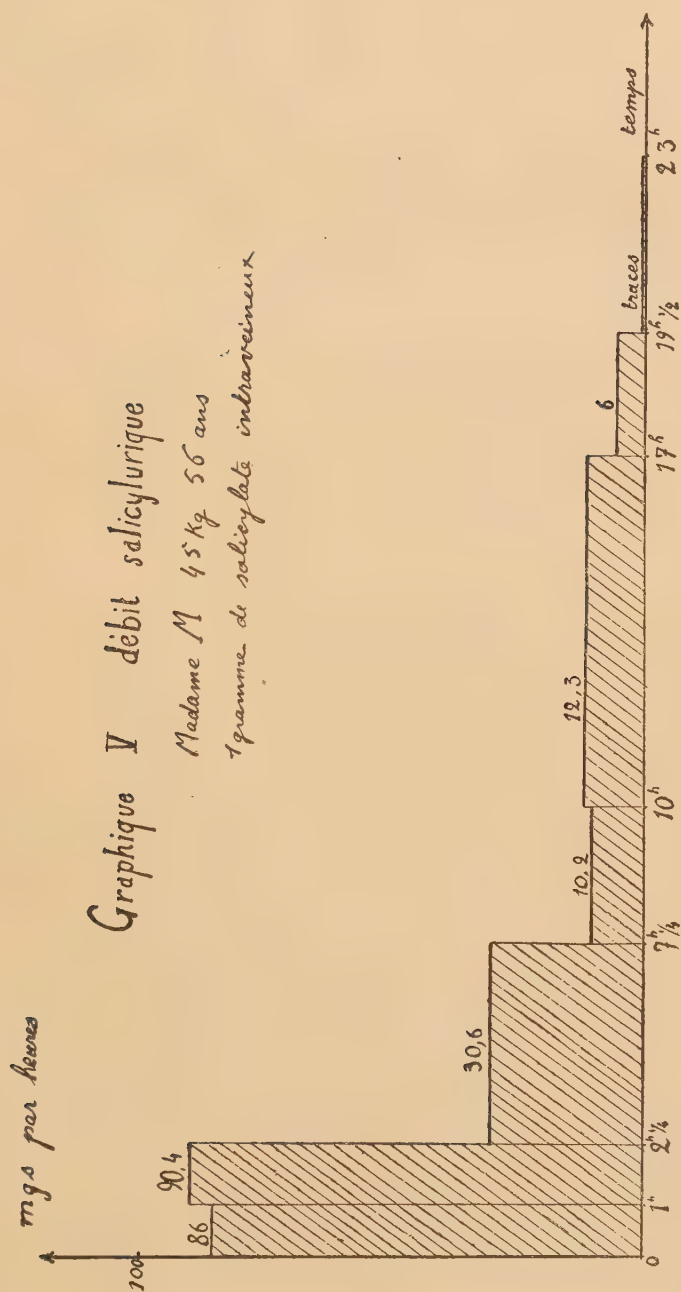
Elimination urinaire.

Chez une femme de 56 ans et de 45 kg, après 1 gr. de salicylate de soude intra-veineux, on recueille séparément les urines à chaque miction. On remarquera en passant l'effet diurétique du salicylate signalé par les classiques.

Tableau IV

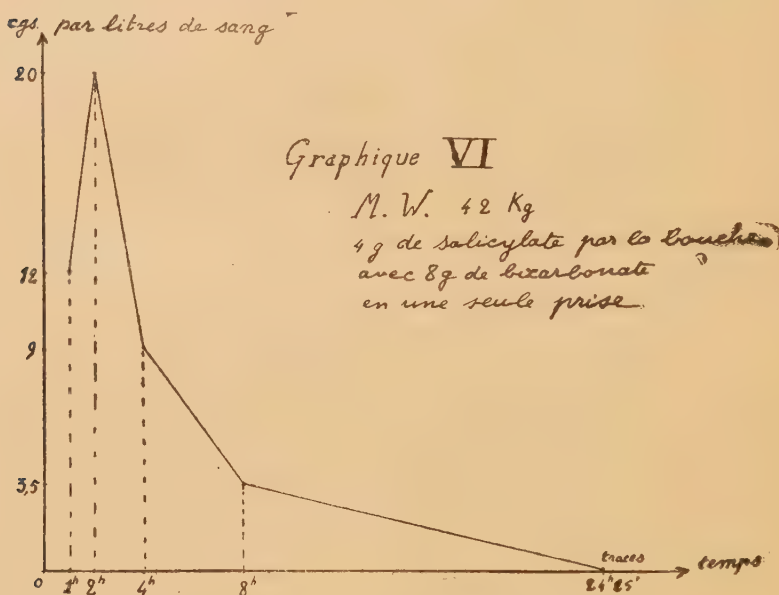
Temps après l'injection	Quantités d'urines émises	Concentration en salicylate p. 1000	Quantités de salicylate éliminées à chaque miction	Débit horaire	
				Urines	Salicylate
1 h.	142	0,61	86	142	86
2 h. 1/4	308	0,37	113	246	90,4
7 h. 1/4	128	1,20	153	25	30,6
10 h.	110	0,24	28	40	10,2
17 h.	342	0,28	86	34	12,3
19 h.	350	0,043	15	140	6
23 h. 1/2	258	traces	—	64,5	—

Courbe d'élimination (débit du salicylate dans les urines).



2° Par la bouche.

Homme de 85 ans, 42 kg. (douleurs rhumatismales).
Nous avons donné 4 gr. de salicylate plus 8 gr. de bicarbonate de soude en une seule prise.



Ici, il y a une partie de la courbe ascendante qui correspond à l'absorption intestinale, puis une partie descendante comme pour le graphique précédent.

Voici encore quelques concentrations sanguines recueillies au hasard sur quelques malades :

M. U... 1 gr. intravéineux :

1 heure après 0,14 0/00
2 heures après 0,12 0/00
18 heures après 0,02 0/00

M. W..., 8 capsules glutinisées de 0,50 gr. réparties du matin au soir. Salicylémie dans la matinée : 0,23 0/00.

Mme M..., 4 capsules glutinisées, de midi à minuit. Salicylémie dans la matinée : 0,075 0/00.

Mme C... 6 gr. par jour, plus 12 gr. de bicarbonate répartis entre midi et minuit.

Salicylémie à midi : 0,20 0/00.

M. H... 4 gr. en une prise par la bouche : 4 h. après, 0,31 0/00.

B) Influence du bicarbonate.

Nous estimons que la salicylémie est un fidèle reflet de l'imprégnation de l'organisme en salicylate. Est-ce exact ? Il est difficile de l'affirmer.

Ainsi nous avons été amené à reprendre le travail des auteurs Anglo-Saxons GRAHAM et MORRIS rapporté plus loin.

A 5 malades différents, soumis au même régime, nous avons administré une capsule glutinisée de salicylate de soude toutes les 3 heures, même la nuit. Les 3^e et 4^e jour, le matin à jeun, nous avons prélevé un échantillon de sang de chacun. Puis à partir du 4^e jour, après la prise de sang, nous avons ajouté à leur traitement 8 gr. de bicarbonate de soude et nous avons prélevé du sang les 7^e et 8^e jours. Voici

ce que nous avons trouvé :

N°	Sexe	Age	Poids	Sans bicarbonate		Avec bicarbonate	
3	♂	53	51	0,10 ‰/∞	0,12	0,10	0,10
4	♂	64	42	0,15	0,19	0,20	0,12
9	♂	68	42	0,025	0,01	traces	0,03
21	♀	44	61	0,08	0,085	0,095	0,075
24	♀	78	41	0,19	0,31	0,23	perdu

Tableau VII

Ces résultats étonnants, étant données les notions classiques d'une part et leur irrégularité d'autre part, nous ont amené à douter de nous-mêmes, bien que nous fussions sûr de notre technique, et nous avons repis la chose d'une façon un peu différente.

1° Nous avons injecté à une femme de 45 kg., âgée de 56 ans, le matin à jeun, 1 gr. de salicylate de soude intra-veineux, et nous avons prélevé du sang 25 minutes et 2 heures après. Puis 3 jours plus tard nous lui avons donné le matin à jeun 2 gr. de bicarbonate de soude en cachets ; une heure et demie après nous injectons le salicylate de soude intra-veineux avec 0,80 grammes de bicarbonate, et faisons de nouveau des prélèvements 25 minutes et 2 heures après. Or voici les résultats :

	25'	2 h.
Sans bicarbonate	0,085	0,07 0/00
Avec bicarbonate	0,09	0,06 0/00

2° Sur nous-même : nous avons ingéré une capsule glutinisée de 0,50 gr. de salicylate toutes les 2 heures. Nous avons mesuré la salicylémie 1/2 h. après la 4° capsule, puis 1/2 h. après la 6° ; puis le 3° jour à midi et à minuit; enfin à partir du 4° jour nous prenons de grosses quantités de bicarbonate de soude avec beaucoup d'eau à cause du goût nauséux du produit dès qu'il dépasse 10 0/00 dans l'eau.

Après 3 jours de ce nouveau traitement, à minuit nous faisons un nouveau prélèvement. Voici ce que nous avons trouvé :

0,03 0/00 1/2 heure après la 4° capsule.

0,10 0/00 1/2 heure après la 6° capsule.

Puis plus tard sans bicarbonate :

0,17 0/00 à midi et à minuit.

Enfin avec bicarbonate :

0,07 0/00.

C) Influence de l'eau.

Nous crûmes pouvoir attribuer cette chute de la salicylémie sur nous-même aux grandes quantités d'eau absorbées avec le bicarbonate.

Aussi avons-nous entrepris une nouvelle série d'expériences dans ce sens :

Nous avons administré par la bouche à 3 malades, et en intra-veineuses à 3 autres malades, la dose de 2 gr. de salicylate de soude : une fois seul, une autre fois en y associant 500 cc. d'eau, une 3° fois avec 4 grammes de bicarbonate, et enfin une 4° fois avec bicarbonate et eau. Nous faisons les prélèvements de sang : 3 heures après pour les malades qui

ont reçu le salicylate par voie veineuse, et 3 h. 1/2 après pour ceux qui l'ont reçu par voie orale. Voici les résultats :

	N° du lit	Sexe	Poids	Age	Salicylate seul	Salicylate + eau	Salicylate + bicarbonate	Salicylate eau ++ bicarbonate.
Voie Veineuse	7	♀	45	25	0,19	0,19		
	18	♀	51	34	0,19 0,15 0,19	0,17 0,22 0,20	0,15	0,15
	30	♀	55	21	0,20 0,15 0,16	0,20 0,20 0,20	0,18	0,12
Voie orale	17	♀	55	34	0,17	0,12	0,20	perdu
	27	♀	65	52	0,18	0,065	0,15	0,055
	31	♀	41	36	0,25	0,16	0,19	0,085

Tableau VIII

COMMENTAIRES

Dans l'ensemble, ces résultats sont assez décevants, ne donnant rien de positif ; et c'est à regret que nous nous sommes vus contraints par les circonstances actuelles, et le temps, de nous contenter de résultats d'attente ; mais nous nous proposons de poursuivre ces recherches en des temps meilleurs. Néanmoins nous pouvons, dès maintenant, tirer quelques remarques de ces travaux :

1° Variabilité.

Ce qui frappe tout d'abord, c'est l'extrême variété des résultats constatés chez différents sujets mis dans des conditions expérimentales identiques (à ce sujet, le tableau ^{IV} de la page 30 est tout à fait remarquable).

En effet, nous avons douté un temps que le malade du lit N° 9 ait vraiment pris son salicylate, bien que chaque capsule ait été apportée au malade toutes les 3 heures par les infirmières ; il y avait là pour nous une énigme, et c'est à ce point de vue que le travail de PARIS que nous avons rapporté (page 33), nous a paru tout à fait intéressant : en effet, on constate que dans des circonstances expérimentales analogues, avec une technique rigoureuse, les concentrations varient de 1 à 8 d'un sujet

à l'autre. Ces deux chiffres extrêmes provenant par surcroît de deux animaux de même poids. Et tout compte fait, il n'est pas plus étonnant de rencontrer une salicylémie à 0,10 0/00 chez un animal qui a reçu 2 heures avant 0,20 gr. de salicylate par kg, que de rencontrer une salicylémie à 0,01 0/00 chez un sujet qui reçoit toutes les 3 heures 0,012 gr. de salicylate par kg. par la bouche ; d'autant plus que les heures de prises étaient : 0, 3, 6, 9, 12, etc., et que nos prélèvements étaient faits vers 10 heures du matin, sans que la prise de 9 heures ait été donnée (ceci pour ne pas troubler les chiffres par les effets de la plus ou moins grande rapidité du passage du produit dans l'organisme). On s'explique dès lors très bien qu'un sujet qui élimine son produit très rapidement puisse n'avoir plus que des traces de l'ordre de 0,002 0/00 quatre heures après une prise de 0,012 gr. par kg.

Constatons en passant que, toujours d'après le travail de PARIS il n'y a aucun rapport entre les quantités trouvées dans les organes et celles trouvées dans le sang ; il suffit, pour s'en rendre compte, de consulter le tableau ci-dessous, extrait de sa thèse.

N° du chien (Série I)	Poids de l'animal	Concentration pour 1.000 du Salicylate dans :		
		Cœur	Muscle	Sang
1	5,5	0,069	0,036	0,40
2	7	0,048	0,069	0,46
4	4,1	0,054	0,042	0,48
5	4,4	0,110	0,100	0,46
6	6	0,080	0,140	0,61
3	5,5	0,143	0,110	0,84

Tableau IX

Il s'agit toujours des concentrations en salicylate 2 heures après une injection intra-veineuse de 0,20 gr. par kg.

Ces irrégularités peuvent s'expliquer par le sang qui imprègne les tissus prélevés, les concentrations sanguines étant 5 à 10 fois plus élevées que les concentrations organiques.

Néanmoins, nous persistons à croire que la salicylémie reste le meilleur témoin de l'imprégnation de l'organisme ; car en observant les moyennes obtenues par PARIS, — malgré le peu de valeur que l'on peut attribuer à des moyennes établies sur si peu de cas présentant des variations aussi étendues, — on constate que, selon les différentes associations médicamenteuses, les moyennes des salicylémies sont à peu près constantes (sauf pour les chiens qui ont reçu du glucose intra veineux et nous verrons plus loin ce qu'il faut en penser), à l'opposé des moyennes rencontrées dans les organes. La moyenne des salicylémies de la dernière ligne aussi fait exception ; elle y est augmentée (0,61 0/00), mais remarque curieuse, même dans cette série portant sur 5 animaux, jamais l'auteur n'a rencontré de salicylémie aussi élevée que chez le chien N° 3 de la première série (page 34).

La difficulté que l'on a, en clinique, à fixer une posologie est peut-être la conséquence de ce phénomène. GRENET (51) estime que le salicylate doit être donné à la limite de la tolérance qu'il fixe à l'apparition des bourdonnements d'oreilles — or nous avons observé une malade qui avait, pendant plus de 6 heures, bourdonnements d'oreilles, surdité, céphalée, etc., après chaque injection de 1 gr seulement de salicylate de soude intra-veineux ; or sa salicylémie était particulièrement basse (0,06 après 2 heures). Remarquons que l'association de 2 gr. de bicarbonate par la bouche et de 0,80 gr. intraveineux ne modifiait ces phénomènes ni dans leur durée ni dans leur intensité.

(51) Grenet. Monde Médical 1-8-30, N° 778, p. 822-23.

Une autre remarque qui s'impose, c'est la variabilité, à un moindre degré, de la salicylémie chez un même individu d'un jour à l'autre, comme on peut le voir sur notre tableau VIII (page 42).

Les malades N° 18 et 30, dans des conditions rigoureusement identiques de repos, de traitement et d'alimentation (à jeun complètement depuis la veille jusqu'après les prélèvements), ont présenté des variations de l'ordre de 3 à 4; on les constate encore sur le tableau VII, page 40); chez l'un d'eux, même, on rencontre une différence du simple au double; dans ce cas, il est vrai, on peut arguer que, comme il s'agit de concentration assez élevées, la salicylémie ne s'était pas encore stabilisée lors de la première prise de sang. Mais nous répétons que ce point important ne peut pas être jugé sur un aussi petit nombre de cas.

2° Influence du bicarbonate de soude sur l'élimination du salicylate de soude.

a) Elimination urinaire.

De nombreux travaux ont été faits sur la question. EHRMANN (52) montre en 1907 sur l'homme que le salicylate libre disparaît des urines plus rapidement lorsqu'elles sont alcaline que lorsqu'elles sont acides.

(52) Ehrmann Munch. Med. Woch. 1907, N° 52.

Entre autres résultats, sur un même malade, il recherche le salicylate dans les urines de 24 h. en 24 h. après une prise de 5 gr. Il en constate l'absence le 3^e jour quand les urines sont alcalines, et la présence le 4^e jour quand elles sont acides.

Par ailleurs, GRAHAM et MORRIS montrent qu'avec du bicarbonate on retrouve dans l'urine une plus forte proportion de salicylate absorbé : 90 % au lieu de 30, environ (p. 49). Nombreux sont les auteurs qui trouvent des résultats analogues (ROZOWSKAIA et TCHERKESS (53) ; MYUNG - CHOO-VAN (54) chez le lapin).

Or, HERRISSEY et FIESSINGER (55) ont montré qu'après administration de 2 mgr. de salicylate par la bouche on en retrouve dans les urines. C'est-à-dire que l'organisme ne fixe pas le salicylate. On sait d'ailleurs, en effet, que le salicylate est en partie éliminé sous forme de dérivés sulfo-conjugues, d'acide oxysalicylique (ou salicylurique) et sous d'autres formes encore (56). On peut donc déduire des travaux des Anglo-Saxons qu'en éliminant une plus grande quantité d'ions alcalins, le rein transforme une moins grande quantité de salicylate en dérivés plus ou moins oxygénés ; ou encore que ces produits se détruisent en milieu alcalin, — ou au moins en présence d'ions Na — pour donner du salicylate (comme cela se passe pour l'aspirine).

Cette notion permet de confirmer les conclusions de EH RMANN (page 47) ; on constate en effet que le salicylate

(53) Rozowskaia et Tcherkess in J. Phys. et Pathol. gener. 1937. T. 35, p. 204.

(54) Myung, Choo-Wan, Folia. Pharmacol. Japon. 1938. T. 25, p. 28.

(55) Herrissey, Fiessinger et Debray. C. R. Soc. biol. 22-7-22. T. II, p. 625.

(56) D'après Holmes 40 % seulement sous forme libre, et 50 % sous forme salicylurique.

(Holmès J. of. Biol. chem. Juillet 1933, t. 101) (p. 475 à 485).

disparaît plus rapidement des urines alcalines où il se trouve presque entièrement libre, que des urines acides, où il se trouve, cependant combiné en forte proportion. Il apparaît donc que l'alcalinisation des urines augmente bien la rapidité de l'élimination du salicylate de soude dans les urines.

b) Salicylémie.

Nous rapportons les travaux des Anglo-Saxons GRAHAM et MORRIS d'après la thèse de RAFFIN, n'ayant pu consulter l'original absent de la bibliothèque, ni nous mettre en cemoment en rapport avec l'éditeur. Ces travaux offrent, en effet, un certain intérêt du fait que leurs résultats sont en contradiction avec les nôtres.

Ils ont donné à 3 sujets 23,33 grammes de salicylate de soude en 6 jours ; ils ont mesuré la salicylémie tous les jours ; puis ils ont recommencé 6 autres jours en associant du bicarbonate de soude. Ils ont fait les moyennes des salicylémies trouvées. Ils ont aussi mesuré la quantité totale de Salicylate excrété et ils en ont conclu que l'association du bicarbonate triple la salicylémie et la salicylurie.

Tableau	Malade B		Malade M	
	sans bicarb,	avec bicarb.	sans bicarb,	avec bicarb.
Salicylate donné	23,33	23,33	23,33	23,33
Salicylémie moyenne 1.1000	0,093	0,29	0,069	0,13
Total excrété	6,06	20,25	6,57	21,33
Proportion excrétée ...	0,26	0,86	0,28	0,90

Tableau X

Ces auteurs ont du se heurter à de grosses variations d'un jour à l'autre, ce qui les a obligés de tabler sur des moyennes. Toujours est-il qu'ils en déduisent que le bicarbonate empêche la fixation du salicylate dans l'organisme, augmentant par là la salicylémie et la salicylurie.

Les conditions de ces expériences sont superposables aux nôtres (page 39). Comment expliquer que nous ayons des résultats si différents ? Examinons-les.

1° La salicylémie moyenne est triplée dans un cas, doublée dans le deuxième cas; quant au 3° cas, nous ne savons rien. Comme on a pu le voir sur notre graphique d'élimination urinaire (page 37), 75 % de l'élimination du salicylate se fait dans les 8 premières heures (sans bicarbonate). On peut donc estimer très approximativement que, lorsque l'on donne du salicylate sur les 24 heures, la quantité moyenne contenue dans l'organisme représente le tiers de la ration journalière; soit environ 135 centigrammes pour une dose quotidienne de 4 gr. Pour faire 135 cgr. à une concentration de 0,07 0/00, il faut environ 20 litres de liquide. On sait que cela représente à peu près la quantité des liquides organiques du corps humain (de 60 kg. environ): sang, limphe, liquide interstitiel. Il reste environ 40 kg. d'organes qui ne fixent que très peu de salicylate; et même si ce salicylate était rejeté dans la masse des liquides de l'organisme, il ne prourrait tripler la salicylémie. Rappelons le travail de PARIS, qui montre que les organes contiennent 5 à 10 fois moins de salicylate que le sang, bien que ces organes soient imprégnés de sang et de liquide interstitiel.

D'autre part, nous avons vu que le bicarbonate, en alcalinisant les urines, augmentait sensiblement la rapi-

dité avec laquelle le rein élimine le salicylate. On ne voit pas comment celui-ci, s'éliminant plus rapidement, peut augmenter dans le sang.

D'ailleurs, étant donnée la variabilité de la salicylémie chez un même sujet, dans des conditions identiques d'expérience, on peut mettre sur le compte du hasard le fait de cette augmentation rencontrée sur deux sujets seulement, et encore dans des proportions très différentes.

Il est certain que les chiffres de ces auteurs portant sur 6 jours ont plus de valeurs que les nôtres portant sur 2 jours; mais nous avons observé 5 sujets avec des résultats approchants, d'indifférence ou de légère diminution. Nous pouvons déduire les mêmes conclusions des recherches que nous avons faites dans le même sens, mais en utilisant la voie veineuse, comme on peut le voir sur notre tableau VIII, page 42). Chez une autre malade nous avons injecté 1 gr. de salicylate intraveineux sans bicarbonate; nous avons trouvé 2 heures après une salicylémie à 0,07 0/00. Puis nous avons recommencé en lui donnant 2 gr. de bicarbonate 1 h. 1/2 avant l'injection, laquelle contenait en outre 0,80 gr. de bicarbonate. Deux heures après, la salicylémie était à 0,06 0/00.

Nous pensons que ces travaux, comme les nôtres, ne permettent pas de conclure de l'action du bicarbonate de soude sur la salicylémie, le salicylate étant administré par la bouche.

HERRERA RAMOS émet une autre opinion : le salicylate dans le sang est en partie adsorbé par les protéines du sang; mais cette adsorption est labile, ce qui permet au rein de l'éliminer complètement. Cette élimination re-

lativement lente est accélérée par le bicarbonate de soude qui s'oppose à l'adsorption. Que ceci soit exact ou non, les dosages portent sur la totalité du salicylate sanguin, adsorbé ou pas ; le bicarbonate, par ce mécanisme, ne peut augmenter la salicylémie ; et le tableau ci-dessous que l'auteur fournit à l'appui de cette façon de voir, prouve surtout que l'ingestion de bicarbonate accélère l'absorption du médicament.

Salicylémies :				sans ingestion de bicarbonate	avec ingestion de bicarbonate
10'	après ingestion de salicylate			0,094	0,16
30'	—	—	—	0,14	0,36
60'	—	—	—	0,19	0,44
90'	—	—	—	0,20	0,44
2 h.	—	—	—	0,20	0,42

Tableau XI

Remarquons en passant qu'on ne peut juger de l'imprégnation de l'organisme par le salicylate d'après la salicylémie prise près de son maximum, celui-ci étant très variable et dépendant de la vitesse de l'absorption intestinale.

3° Influence de l'eau.

CARNST, PAPAConstantinou et SIMONNET (57) ont dé-

(57) Carnot, Papaconstantinou et Simonnet. « Sur l'absorption du salicylate de soude par l'estomac du chien », C. R. Soc. Biol. 1930. T. CX, p. 1.252.

montré sur le chien que le bicarbonate de soude suspendait l'absorption gastrique, et par là retardait l'apparition du salicylate dans le sang. Puisque le bicarbonate n'a pas pu accélérer cette résorption, nous pensons que les résultats obtenus par RAMOS sont dus à l'eau qui accompagnait le bicarbonate ingéré.

Si nous examinons notre tableau VIII (p. 42), on constate :

1° que le fait de boire 500 cc. d'eau, après une prise de 2 gr. de salicylate par la bouche, semble diminuer la salicylémie de façon sensible.

2° et d'une façon incontestable, que le fait de boire 500 cc. d'eau ordinaire au moment de l'injection intraveineuse de 2 gr. de salicylate, ne diminue pas la salicylémie au bout de 3 heures. Comment expliquer ce fait paradoxal ?

Remarquons d'abord, en comparant les courbes de la salicylémie (p. 35 et 38) que 3 h. 1/2 après ingestion de salicylate, la salicylémie est en pleine chute, tandis que 3 h. apr.s une injection intraveineuse, cette chute de la salicylémie est déjà sensiblement ralentie.

D'autre part nous venons de voir que l'ingestion d'eau accélérât l'absorption intestinale du salicylate, accélération qui a pour effet d'avancer le clocher de la courbe de la salicylémie ; et on conçoit qu'une mesure faite en pleine chute présente des variations très sensibles pour un déplacement du clocher, même léger.

Doit-on conclure alors que la diurèse provoquée par l'eau ne modifie pas l'élimination urinaire du salicylate ? Nos résultats apparemment négatifs nous ont étonnés ;

aussi avons-nous repris ces mesures sur une autre malade : malade N° 7 du tableau VIII (page 42) ; mais nous avons en plus mesuré l'élimination urinaire dans les 3 heures que durait l'expérience. Nous avons constaté que, sans eau, la malade avait éliminé 60 cc. d'urine contenant 1 0/00 de salicylate, soit 0,06 gr. Tandis qu'avec eau, elle élimina 400 cc. d'urine à 0,59 0/00, soit environ 0,28 gr., ce qui fait une proportion de 1 à 4 1/2. Mais la différence de 0,22 gr. ne représente qu'un dixième de la dose ingérée, ce qui ne peut pas donner une différence sensible sur la salicylémie, étant donné son caractère de variabilité.

Nous n'avons malheureusement pas pu, faute de temps, répéter cette expérience.

Mais nous pouvons nous critiquer, et dire qu'il aurait fallu répartir cette eau sur une période plus longue, en en donnant peut-être une quantité plus grande ; enfin mesurer la salicylémie non pas après 3 heures, mais après 5 ou 6 heures.

Quand on étudie les moyennes des salicylémies rencontrées par PARIS au cours de ses expériences sur des chiens (que nous avons signalées p. 33), on constate que la salicylémie est à peu près constante, quelque soit le médicament associé au salicylate. Dans un cas seulement cette moyenne est abaissée, et c'est justement lorsqu'il ajoute, à la solution de salicylate, du sérum glucosé dont l'action diurétique est bien connue. Mais lorsque le glucose est donné par la bouche, c'est-à-dire sans eau, on voit la salicylémie revenir aux chiffres moyens antérieurs.

Nous pouvons reprendre les travaux précédemment étudiés en ce qui concerne l'influence du bicarbonate en tenant compte de l'influence de l'eau.

EHRMANN qui, selon sa propre expression, donnait de grandes quantités de bicarbonate pour alcaliniser les urines, le donnait probablement dans de grandes quantités d'eau. Dans quelle mesure est-ce le bicarbonate qui a accéléré l'élimination urinaire, il est difficile de l'apprécier ; mais nous avons nous-mêmes remarqué ce phénomène chez nos malades ; or nous ne donnions que très peu ou pas d'eau.

Nous n'avons plus trouvé que des traces de salicylate dans les urines d'une malade 57 heures après une injection intra-veineuse de 1 gr. de salicylate sans bicarbonate de soude ; tandis que chez 4 de nos malades, qui avaient reçu 4 gr. par jour de salicylate par la bouche pendant 9 jours, et 8 gr. de bicarbonate dans 125 cc. d'eau au maximum pendant les 5 derniers jours et pendant les jours suivants, le salicylate disparaît des urines respectivement pour les malades 3, 4, 9, 24 (page 40), 38 h., 43 h., 24 h., 44 h., après la suspension du traitement.

D'autre part, les expériences de MYUNG, CHOO-WAN (58) éliminant la cause d'erreur de l'eau, tendent aussi à prouver que le bicarbonate accélère l'élimination urinaire. Il est vrai cependant que ces travaux portent sur des lapins, avec des doses peu courantes en thérapeutique.

Néanmoins nous pensons qu'il est très vraisemblable que l'eau ordinaire :

(58) Rapportées par Raffin (loc. cit.).

1° accélère la résorption intestinale du salicylate de soude, et 2° favorise l'élimination du salicylate de soude par son effet diurétique.

CONCLUSIONS

Il est difficile, dans l'état où nous avons dû abandonner momentanément la question, de conclure d'une façon définitive.

Néanmoins nous pensons :

1° que le bicarbonate favorise l'élimination urinaire du salicylate, mais d'une façon insuffisante pour que la salicylémie s'en ressente, au moins aux doses que nous avons utilisées (2 à 8 grammes).

Nous nous permettons de mettre ce fait en parallèle avec le fait qu'en clinique on n'a jamais observé de diminution de l'efficacité du salicylate sous l'influence du bicarbonate.

2° Que l'eau accélère la résorption du salicylate dans l'intestin et, par son pouvoir diurétique, accélère l'élimination du salicylate de soude.

3° Que l'association eau-bicarbonate, surtout si l'eau est en grande quantité, peut provoquer une forte diminution de la salicylémie.

Quoiqu'il en soit, il est un fait acquis à notre avis, et qui n'a jamais été relevé à notre connaissance, c'est la possibilité de variation étendue de la salicylémie d'un sujet à l'autre dans des conditions identiques.

VU : *Le Doyen,*
A. BAUDOUIN.

VU : *Le Président de Thèse,*
BÉNARD

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. GIDEL.

